

Title	尿路感染症とChymotrypsin
Author(s)	近藤, 賢; 内藤, 政男; 三木, 信男
Citation	泌尿器科紀要 (1962), 8(8): 506-511
Issue Date	1962-08
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/112333">http://hdl.handle.net/2433/112333</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

# 尿路感染症と Chymotrypsin

関東労災病院泌尿器科（主任：近藤 賢部長）

近	藤	賢
内	藤	政 男
三	木	信 男

## EFFECT OF CHYMOTRYPSIN ON THE URINARY TRACT INFECTIONS

Masaru KONDO, Masao NAITO and Nobuo MIKI

*From the Department of Urology, Kanto-Rohsai Hospital, Kawasaki, Kanagawa*  
(Chief : M. Kondo, M. D.)

It is reported that the anti-inflammatory effect of chymotrypsin, a proteolytic enzyme, exceeded that of trypsin and paralleled that of prednisolone, and moreover chymotrypsin caused less untoward reactions than trypsin and prednisolone. Clinical studies were made to compare the effect of chymotrypsin with that of methylprednisolone (cf. our previous report) on the chronic urinary tract infections complicated with traumatic paraplegics.

Crystallized alpha chymotrypsin (Kimopsin, Eisai) alone was administered intramuscularly 25 Ch.U. once a day for 3-7 days. The effects of chymotrypsin were observed on the grade of pyuria and bacterial counts of urine, and were compared with those of methylprednisolone administered orally 12-16 mg, 3-4 times a day for 7 days. Judging from the decrease of white blood cells in urine, the anti-inflammatory effect of chymotrypsin is less remarkable than that of methylprednisolone. And it seems to be noteworthy that the decreased bacterial counts were confirmed in more than half cases after the administration of anti-inflammatory drugs, chymotrypsin and methylprednisolone.

The bacteriologic cure rate was 50% after the combined administration of chymotrypsin and sensitive antibiotics, and 38% after that of methylprednisolone and sensitive antibiotics. The effect of chymotrypsin as an adjunct of antibacterial treatment exceeds that of methylprednisolone.

As the side effects of chymotrypsin, the increase of bacterial counts in urine and the prolongation of bleeding time were noted. The former was of a lower grade than that of methylprednisolone and the latter was clinically insignificant. And no allergic and anaphylactic reaction was experienced and the pains at the site of intramuscular injection were slight.

Finally it may be possible to conclude that chymotrypsin is a superior anti-inflammatory drug to adrenocortical steroids in treating the chronic urinary tract infections.

### 緒 言

蛋白分解酵素は従来は経口投与による消化補助剤、局所使用による壊死組織除去剤として使用されてきた。しかし trypsin の研究からこの

酵素に線維溶解作用と共に抗炎症、抗浮腫の作用があることが分つてきた。そうして trypsin の非経口投与法にもとづいて chymotrypsin の非経口投与の効果が検討された。動物実験に

よれば chymotrypsin の抗炎症作用は trypsin より遙かに強く prednisolone のそれに匹敵し、しかも副腎皮質ホルモン投与時の感染拡大増強という副作用がなく、又毒性も trypsin より非常に少ない。そこで chymotrypsin は従来の蛋白分解酵素の適用範囲をこえ、抗炎症剤として広く治療に応用されるに至っている。

この chymotrypsin は 1933 年に哺乳類の脾臓から分離された斜方六面体結晶の蛋白の 1 種である。その分子量は 22,500、等電点は 5.4、蛋白分解酵素としての至適 pH は 8.1~8.6 である。生体内では脾臓から不活性の chymotrypsinogen が分泌され十二指腸附近で trypsin により活性化される。その段階において chymotrypsin には  $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \pi$  の 5 型が認められているが  $\alpha$  型が生化学的にも薬理的にも最も活性であり且つ安定している。従つてこれから chymotrypsin という場合それは厳密には alpha chymotrypsin のことである。

chymotrypsin の薬理作用として線維素溶解、ムコイド分解、抗炎症、抗浮腫の作用があげられ、又毒性も trypsin より低い。従つて臨床的には血栓凝血溶解、喀痰粘液分解、抗炎症、抗浮腫等の効果を求めて経口的、局所的、あるいは非経口的に投与されている。これらの特徴は chymotrypsin の蛋白に対する特異的な消化及び分解の作用によるものと考えられている。しかしこの酵素が劃期的な薬剤として重要視されている強力な抗炎症、抗浮腫の作用の機序は未だ充分解明されていない。

chymotrypsin 投与により血流 リンパ流が正常化し、組織新生が促進し、併用薬剤の組織拡散が増加し、殆んど副作用がないという臨床成績が各科領域で数多く報告されている。泌尿器科領域でも膀胱えの局所使用あるいは手術前後の使用の効果が報告されている。しかし尿路感染症に対する chymotrypsin の効果については余り報告されていない。

急性炎症を急速に退行させ、慢性炎症に対しても同様の効果がみとめられ、又併用した薬剤の組織拡散を増加させるという chymotrypsin の作用が感染症の治療にどのような意義をもつ

ているかを検討することは従来の抗菌性薬剤療法が限界にきている現状からみて興味ある問題である。

われわれは脊損患者に合併する尿路感染症について検索を行なつてきた結果、非特異性尿路感染症の治療には細菌に対する従来の抗菌性薬剤療法と同時に患者の全身あるいは尿路の条件を改善する処理を併用すべきであると考えている（「非特異性尿路感染症」綜説及び第 1 報）。そうしてかかる立場から methylprednisolone の効果、抗生物質小量投与の効果を報告してきた（「非特異性尿路感染症」第 2 及び第 3 報）。そこで今回は chymotrypsin の効果を脊損患者の尿路感染症について検討し、methylprednisolone と比較しながら報告する。

#### 検査対象及び方法

脊損患者で膀胱効率が良好且つ安定している 10 症例をえらび検査を行つた。検査期間中は経尿道的操作を全く行わなかつた。

chymotrypsin ((CT と略す)は 25 単位を毎日 1 回筋注した(本剤の市販名は Kimopsin, Eisai である)。

併用抗生物質としては kanamycin (Km と略す)を使用し、毎日 1 g 1 回筋注した。今回の 10 症例にはその尿路感染菌がいつでも Km に感受性をもつ症例をえらんだ。

尿検査は CT 投与の直前及び直後、CT・Km 併用の直前及中止後 1 日と中止後 7 日に行つた。

尿検査として尿沈渣のグラム染色標本の鏡及び尿定量培養による菌数検査を行つた。

#### Chymotrypsin の効果

##### 効果の判定：

尿路感染症に対する薬剤の効果を尿中白血球及び細菌の増減から判定した。これらの尿所見は特別の場合を除いては尿路の炎症の消長と相応すると考えうる。しかし尿路感染症には無処置で放置しても自然に治癒する場合がある。脊損患者に合併する慢性型では自然治癒は稀れであるが、無処置で経過を追うと尿中の白血球が又細菌が減少することがある。12 症例について無処置 1 週間前後の尿所見を比較すると 1 週間後に白血球の減少した症例は 4 例 33% (白血球減少率と仮称する)、細菌の減少した症例は 1 例 8% (細菌減少率と仮称する)であつた (第 1 表)。従つて尿中の白血球及び細菌の減少から薬剤の効果を判断する場合には

この無処置時の減少を考慮にいれることが是非必要である。

第1表 尿中白血球・細菌の消長

				減少	減少率	不変	増加
CT	3~7日	10例	白血球	3	30%	3	4
			細菌	6	60%	2	2
無処置	7日	12例	白血球	4	33%	4	4
			細菌	1	8%	6	5
MP	7日	15例	白血球	8	53%	2	5
			細菌	9	60%	2	4
CT・感 Km	6~10日	10例	白血球	5	50%	2	3
			細菌	8	80%	0	2
MP・感 Km	6日	13例	白血球	6	46%	2	5
			細菌	11	84%	1	1

#### 単独投与：

CT 25単位毎日筋注を3~7日間10症例に行つた。その際の白血球減少率は30%で無処置と同程度であり、細菌減少率は60%で無処置にくらべ非常にすぐれている（第1表）。

methyprednisolone (MP と略す) 毎日 12~16mg を3~4分服1週間投与した15症例における白血球減少率は53%であり、無処置にくらべ抗炎症作用が認められ、細菌減少率は60%でCTと同程度である（第1表）。

従つて白血球減少率から判断すればMPには抗炎症作用が認められるがCTには認められない。しかし細菌減少率は両者とも60%であり無処置の8%にくらべ著明に高い。蛋白分解酵素も又副腎皮質ホルモンも共に抗菌作用はもっていないのかかる菌数減少のおこる機序は明らかでない。ただ非特異性感染症は内因性感染症の範疇にはいる感染症であるので細菌側に作用しない薬剤であつても宿主側に作用して細菌の活動性に不利となる様な条件をつくるならば尿中菌数の減少がおきて不思議でない。このような機序が実際に行われているか否かは不明であるが上記の成績からCTとMPとは宿主側の条件を細菌の活動に不利な様に変更する可能性をもっているのではないかと考えられる。

尿中細菌数の増減の程度はCTでは $10^{-4} \sim 10^{+3}$ である。これを無処置の $10^{-1} \sim 10^{+2}$ とくらべると増減ともにその程度が強くなっている。MPでは $10^{-7} \sim 10^{+8}$ でその増減の程度は前2者よりも強い（第2表）。菌数が $10^{-3}$ 乃至それ以下になつた症例は無処置では1例もなく、CTでは1例10%、MPでは4例26%で

第2表 尿中細菌の増減の程度

			$\times 10^{-9} \times 10^{-8} \times 10^{-7} \times 10^{-6} \times 10^{-5} \times 10^{-4} \times 10^{-3} \times 10^{-2} \times 10^{-1} \times 10^0 \times 10^1 \times 10^2 \times 10^3 \times 10^4 \times 10^5 \times 10^6 \times 10^7 \times 10^8$									
			$\times 10^{-9}$	$\times 10^{-8}$	$\times 10^{-7}$	$\times 10^{-6}$	$\times 10^{-5}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-1}$	$\times 10^0$
CT	無処置	3~7日 10例							1	3	2	2
		7日 12例								1	6	4
MP	無処置	7日 15例									4	1
		6~10日 10例			1			3	2	3	2	2
CT・感 Km	無処置	6日 13例										1
MP・感 Km	無処置											

ある（第2表）。又菌数減少時における菌数はCTでは $10^4/\text{ml}$  1例、 $10^5/\text{ml}$  2例、 $10^6/\text{ml}$  3例であり、MPでは $10^3/\text{ml}$  1例、 $10^5/\text{ml}$  2例、 $10^6/\text{ml}$  4例、 $10^7/\text{ml}$  及び  $10^8/\text{ml}$  各1例である。

従つてCT、MPの両者とも60%の症例に菌数減少がみられたといつても減少の程度はMPの方がCTよりも大きい。しかしMPでは菌数減少の程度が大きいと同時に増加の程度も強く、CTでは菌数変動の程度は無処置とMPとの中間に位している。それ故CT、MPは細菌の活動に不利に宿主側の条件を変更

する可能性をもつと同時に細菌の活動に有利な様な変更をもたらす可能性ももち、前者の確率は60%, 後者は20~30%である(第1表)ということ考慮にいれておくべきである。

#### 併用投与:

CT と感性 Km の併用投与を10症例に 6~10日間行つた。その直前と中止後1日の尿所見を比較すると白血球減少率は50%, 細菌減少率は80%である(第1表)。

MP と感性 Km の併用投与を13症例に6日間行つた。その直前と中止後1日の尿所見を比較すると白血球減少率は46%, 細菌減少率は84%である(第1表)。

従つて CT・感性 Km 併用は白血球についても細菌についても MP・感性 Km 併用と殆んど同程度の効果がある。

CT・感性 Km 併用の菌数増減の程度は  $10^{-8}$ ~ $10^{+2}$  であり, MP・感性 Km 併用の  $10^{-8}$ ~ $10^{+6}$  とくらべると菌数増加の程度が極めて低い(第2表)。菌数が

$10^{-8}$  乃至それ以下に減少した症例は CT・感性 Km 併用では6例60%であり, MP・感性 Km 併用の7例57%と殆んど同程度である(第2表)。

尿中菌数が  $10^3$ /ml 乃至それ以下を細菌学的治癒とすれば CT・感性 Km 併用中止後1日における細菌学的治癒は5例50%(治癒率と略称する)であり, MP・感性 Km 併用の治癒率38%より高率である(第3表)。

CT・感性 Km 併用中止後7日の治癒率は20%であり, 中止後1日に細菌学的治癒を示した5例中3例では感染菌が増加し治癒とはいえない状態となつた(第3表)。しかし MP・感性 Km 併用中止後1~3日で数例にみられた様な尿路感染菌の著明な増加は1例にも認められなかつた。

CT は単独投与では抗炎症作用も, 菌数減少の程度も MP の単独投与より劣つていた。ところが感性 Km との併用投与となると CT の菌数減少の程度は MP と同程度となり, CT の治癒率は MP よりもすぐれ

第3表 治療中止後の尿中細菌数

			0	$10^1$	$10^2$	$10^3$	小計	治癒率	$10^4$	$10^5$	$10^6$	$10^7$	$10^8$
CT・感 Km	中止後1日	10 例	4	0	1	0	5	50%	1	1	2	1	0
	中止後7日	10 例	0	1	1	0	2	20%	2	1	2	1	2
MP・感 Km	中止後1日	13 例	2	0	2	1	5	38%	1	5	1	1	0

ている。この様な CT の効果は消炎剤としての作用機序が MP と異っている点のあることを示している。

有効な抗生物質と併用した場合 CT の治癒率が MP よりすぐれているのは CT に併用薬剤の組織拡散を増加さす作用があるために菌に接する抗生物質濃度が高まるためではないかと考えられる。又 CT 投与が宿主の感染防禦力低下をおこす作用を余りもたない、少なくとも MP より少ないということも考えられる。すなわち CT の単独, 併用投与中及び中止後における菌数の増加は100~1000倍であるが MP では100万~1億倍である。MP 投与による菌数の爆発的増加は宿主の感染防禦力が MP により低下するためにおこると考えられる。従つて CT 投与時における菌数増加の程度が MP にくら極めて低いことは感染防禦力を低下させる作用が弱いことを示していると考えうる。

#### 副作用

CT 投与が尿路感染菌の増加をきたす可能性がある

ことは前述した。これも副作用であるが、この点に関しては MP より CT の方が遙かにすくない。その他に CT 注射時にはアレルギー様反応、アナフラキシー様反応が稀れにおこるといわれているが10症例に2週間毎日25単位を筋注した今回の検査では1例にもその様な反応を認めなかつた。又筋注時や筋注後の局所の疼痛は無いわけではないが問題にならぬ程度のものであつた。

CT には fibrinogen や fibrin を分解し血清の抗フィブリン分解因子の活性化を抑えて血栓や凝血を溶解する作用がある。従つて毎日25単位の筋注を1週間続けければ血液性状の変化をおこす可能性が考えられる。そこで4症例について検査を行つてみた(第4表)。

ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球については殆んど変化が認められなかつたが、白血球は4例とも軽度増加の傾向を示し、赤沈は4例とも改善を示した。出血時間は4例中3例に延長の傾向をみると、3例とも正常範囲をこえる変動であつた。凝固時間は

第4表 CT 25単位/日 1週間前後の血液性状

		Hb g/dl	Ht %	R×10 <sup>4</sup>	W	BSG	出血時間	凝固時間
I	前	12.2	39	415	4100	6/17/36	2'30"	4'~6'30"
	後	11.4	38.5	411	5500	3/11/29	5'	7'15"~11'30"
II	前	10.4	35.5	394	4400	32/64/94	3'30"	6'~8'10"
	後	10.7	35.5	386	6500	23/64/94	5'	6'~10'
III	前	12.0	37.5	412	5500	25/61/89	4'	6'30"~9'
	後	11.4	36.5	407	8700	14/36/69	5'30"	7'~8'30"
IV	前	12.7	41	440	3900	15/36/62	3'	5'~7'
	後	12.7	41	406	4700	7/21/49	2'30"	4'10"~6'5"

2例に延長をみとめたが正常範囲内にとどまつた。すなわち血液性状の変化として明らかなのは赤沈値の改善と出血時間の延長であつた。

消炎剤投与による赤沈値の改善は CT と種類の全く異つているタンデリールについても報告されているがその機序は明らかでない。又出血時間の延長も前立腺・尿管の手術前後に使用して術中出血が特に多くなつたり、術後血尿が長びくということが臨床的に分るほど強いものではない様である。

### 総括及び結語

脊損患者で膀胱効率良好且つ安定しており、kanamycin 感性の細菌の尿路感染をみとめた10症例をえらび、chymotrypsin 毎日25単位筋注3~7日、次いで chymotrypsin 毎日25単位と kanamycin 毎日1g筋注の併用を6~10日行なつた。尿路感染症に対する効果を尿中白血球（検鏡）及び細菌（定量培養）の増減から検討し、同様の計画のもとに検査を行なつた methylprednisolone の場合の成績と比較した。

単独投与時の消炎効果は methylprednisoloneの方が chymotrypsin よりもすぐれている。又両者とも半数以上の症例に菌数減少をおこすが、その程度は chymotrypsinの方が低い。

有効な抗生物質との併用投与時の効果を細菌学的治癒率から判断すると chymotrypsinの方が methylprednisolone よりもすぐれてい

る。

副作用としては頻度は多くないが投与中に又投与中止後に菌数の増加がみられた。その程度は chymotrypsin では100~1,000倍であり、methylprednisolone における100万~1億倍とくらべると極く軽度であり、この点に関しては methylprednisolone 投与時ほど注意を払う必要はない様である。又血液性状の変化として出血時間の延長がみとめられたが臨床的に重要な問題となるほどのものではなかつた。その他アレルギー様反応、アナフィラキシー様反応、筋注部位の疼痛等も殆んど問題とならなかつた。

以上の成績を総合すると chymotrypsin は有効な抗生物質と併用投与すると慢性尿路感染症の治療に極めてすぐれた成績をあげることが出来る。その細菌学的治癒率は有効な抗生物質単独投与よりすぐれている methylprednisolone 併用時の38%より更に多い50%である。その上副作用としての菌数増加も methylprednisolone の場合より極く低く、又出血時間の延長も軽度であり、両者とも臨床的に余り問題とならない。従つて chymotrypsin は尿路感染症の治療の際に抗菌性薬剤療法と併用投与する薬剤として極めてすぐれたものであるといえよう。

（本論文の要旨は第264回日本泌尿器科学会東京地方会にて発表した）

文 献

- 1) Cohen, Graff, Kleinberg : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 88 : 517, 1955.
- 2) Cohen, Kleinberg, Chalfin, Graff : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 92 : 722, 1956.
- 3) Hendley, Robbin, Dertinger, Clements, Ercoli : Arch. Int. Pharmacodyn., 106 164, 1956.
- 4) Keirle, Glueck, Neely, Altemeier : Arch. Dermatol., 82 : 311, 1960.
- 5) Kleinfeld & Habif : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 87 : 585, 1954.
- 6) 近藤 : 臨牀皮泌, 16 : 379, 1962(綜説).
- 7) 近藤・梶田 三木 : 日泌尿会誌, 53 : 220, 1962 (第 1 報).
- 8) 近藤・三木 : 日泌尿会誌, 53 : 543, 1962(第 2 報).
- 9) 近藤・内藤・三木 : 日泌尿会誌掲載予定 (第 3 報).
- 10) Purdie : Pharm. Jour., 192 : 405, 1959.
- 11) Sherry, Titchener, Gottesman, Wasserman, Troll : J. Clin. Invest., 33 : 1303, 1954.
- 12) Valdecasas & Muset : Médecine et Hygiène, 18 : 573, 1960.
- 13) Webb, Saunders, Saunders, Thienes : J.A.M.A., 143 : 42, 1950.